

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
Please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.



**PIPER MARBURY
RUDNICK & WOLFE^{LLP}**
1200 NINETEENTH STREET, NW
WASHINGTON, DC 20036-2412
TELEPHONE: 202-861-3900
FACSIMILE: 202-861-3877

DOCKET NO.: 4000-076-30

ASSISTANT COMMISSIONER FOR PATENTS
WASHINGTON, D.C. 20231

Re: Serial No.: 09/249,131
Applicant(s): Tokiya NAKAZATO
Filing Date: February 12, 1999
For: METHOD AND APPARATUS FOR SEPARATION, ANALYSIS
AND EVALUATION OF DATA
Group Art Unit: 1743
Examiner:

RECEIVED
NOV 1 2001
TC 2800 MAIL ROOM

SIR:

Attached hereto for filing are the following papers:

**REQUEST FOR PRIORITY
CERTIFIED COPY OF JP 10-036281 FILED FEBRUARY 18, 1998
CHANGE OF ADDRESS**

Our check in the amount of \$ 0 is attached covering any required fees. In the event any variance exists between the amount enclosed and the Patent Office charges for filing the above-noted documents, including any fees required under 37 C.F.R. 1.136 for any necessary extension of time to make the filing of the attached documents timely, please charge or credit the difference to Deposit Account No. 50-1442. Further, if these papers are not considered timely filed, then a request is hereby made under 37 C.F.R. 1.136 for the necessary extension of time. A duplicate copy of this sheet is enclosed.

Respectfully submitted,

PIPER MARBURY RUDNICK & WOLFE^{LLP}


Jerold I. Schneider

Registration No.: 24,765

RECEIVED
OCT 17 2001
TC 1700

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Tokiya NAKAZATO

ART UNIT: 1743

SERIAL NO: 09/249,131

EXAMINER:

FILED: February 12, 1999

FOR: METHOD AND APPARATUS FOR SEPARATION, ANALYSIS AND EVALUATION OF DATA

REQUEST FOR PRIORITY

ASSISTANT COMMISSIONER FOR PATENTS
WASHINGTON, D.C. 20231

SIR:

- ☐ Full benefit of the filing date of U.S. Application Serial Number [US App No], filed [US App Dt], is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §120.
- ☐ Full benefit of the filing date of U.S. Provisional Application Serial Number , filed , is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119(e).
- ☒ Applicants claim any right to priority from any earlier filed applications to which they may be entitled pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119, as noted below.

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicants claim as priority:

COUNTRY

APPLICATION NUMBER

MONTH/DAY/YEAR

JAPAN

10-036281


FEBRUARY 18, 1998

Certified copies of the corresponding Convention Application(s)

- ☒ are submitted herewith
- ☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee
- ☐ were filed in prior application Serial No. filed
- ☐ were submitted to the International Bureau in PCT Application Number
- ☐ (A) Application Serial No.(s) were filed in prior application Serial No. filed ; and
(B) Application Serial No.(s)
 - ☐ are submitted herewith
 - ☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee

Respectfully submitted,

PIPER MARBURY RUDNICK & WOLFE LLP


Jerold I. Schneider
Registration No.: 24,765

1200 Nineteenth Street, N.W.
Washington, D.C. 20036-2412
Telephone No. (202) 861-3900
Facsimile No. (202) 223-2085



日本国特許庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application:

1998年 2月18日

出願番号
Application Number:

平成10年特許願第036281号

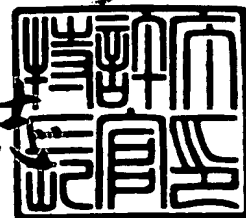
出願人
Applicant(s):

株式会社ヘレナ研究所

1999年 2月26日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

伴佐山建志



RECEIVED
OCT 17 2001
TC 1700

出証番号 出証特平11-3009052

【書類名】 特許願

【整理番号】 PA7Z017

【提出日】 平成10年 2月18日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 G01N 21/00

【発明の名称】 分離分析検査データ処理装置

【請求項の数】 9

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県浦和市常盤9丁目21番19号 株式会社ヘレナ
研究所内

【氏名】 中里 時亜

【特許出願人】

【識別番号】 591203439

【氏名又は名称】 株式会社ヘレナ研究所

【代理人】

【識別番号】 100077481

【弁理士】

【氏名又は名称】 谷 義一

【選任した代理人】

【識別番号】 100088915

【弁理士】

【氏名又は名称】 阿部 和夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100105371

【弁理士】

【氏名又は名称】 加古 進

【選任した代理人】

【識別番号】 100106998

【弁理士】

【氏名又は名称】 橋本 傳一

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 013424

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プールの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 分離分析検査データ処理装置

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 血液中の脂質の分離分析検査を行うために、電気泳動して得られた所定の試料をスキャンして波形を得て、その波形を処理する装置において

スキャンして得られたそれぞれの波形を積分する手段と、

積分して得られた波形の積分値と試料の絶対量とから波形を正規化する手段と

正規化された波形を複数記憶する手段と、

記憶された波形を複数同時に出力する手段と

を有することを特徴とする検査データ処理装置。

【請求項 2】 請求項 1 記載の検査データ処理装置において、前記波形を複数同時に出力する手段は、複数の波形におなじ係数をかけて、別々の場所に出力することを特徴とする検査データ処理装置。

【請求項 3】 請求項 1 記載の検査データ処理装置において、前記波形を複数同時に出力する手段は、複数の波形におなじ係数をかけ、同じ場所に重ねて出力することを特徴とする検査データ処理装置。

【請求項 4】 請求項 1～3 いずれか記載の検査データ処理装置において、前記同時に出力する波形は、同一検体・同一検査項目の時系列の波形であることを特徴とする検査データ処理装置。

【請求項 5】 請求項 1～3 いずれか記載の検査データ処理装置において、前記同時に出力する波形は、同一検体の異なる検査項目の波形であることを特徴とする検査データ処理装置。

【請求項 6】 請求項 5 記載の検査データ処理装置において、複数の波形からの検査結果を用いて、脂質の表現型の判別を行うことを特徴とする検査データ処理装置。

【請求項 7】 請求項 6 記載の検査データ処理装置において、前記複数の波形の検査結果は、コレステロールとトリグリセライドに対する検査結果であるこ

とを特徴とする検査データ処理装置。

【請求項 8】 血液中の脂質の分離分析検査を行うために、電気泳動して得られた同一検体の異なる検査項目の試料をスキャンして波形を得て、その波形を処理する装置において、

スキャンして得られたそれぞれの波形を積分する手段と、

積分された複数の波形を記憶する手段と、

複数の波形からの検査結果を用いて、脂質の表現型の判別を行う手段と、

判別した脂質の表現型を出力する手段と

を有することを特徴とする検査データ処理装置。

【請求項 9】 請求項 1～8 いずれか記載の検査データ処理装置の機能をコンピュータに実現させるためのプログラムを格納した記録媒体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は血清（血漿）脂質分離分析を電気泳動、液体クロマトグラフィー等で分離した試料の濃度を波形に反映させるデンストメータや液体クロマトグラフィの検出器、キャピラリ電気泳動の検出器で行われる検査結果の処理に関する。

【0002】

【従来技術】

血清脂質の分離分析は、比重で分離することにより脂質代謝の解析がなされ、今や、高脂血症の治療に大切な検査となっている。

【0003】

血清脂質は、遠心機で比重によって分離すると、HDL（高比重リポ蛋白）、LDL（低比重リポ蛋白）、IDL（中間比重リポ蛋白）、VLDL（超低比重リポ蛋白）およびCM（カイロミクロン）に分離できる。超遠心機で行うので、手間と時間が掛ることと、分離間での状況を把握しようとする、もっと細かく分離しなければならないので、臨床で使用するのには困難といえる。電気泳動法で血清脂質を分離すると超遠心法と良い相関を示し、分離の状況も視覚的に捕らえることができるので、電気泳動のリポ蛋白分画が日常の検査に使用されている

【0004】

図1は、脂質分析に用いる自動電気泳動装置、デンストメータおよびコンピュータ・システムを示している。

【0005】

図1において、電気泳動装置110は、試料台114、アプリータ112、試薬瓶立て118、電気泳動槽116を有している。

【0006】

デンストメータ120はコンピュータ・システムに接続されており、コンピュータ・システムにより、デンストメータ120の処理・制御が行われている。コンピュータ・システムは、コンピュータ本体140、キーボード142、表示装置(CRT)144、プリンタ146等で構成されている。

【0007】

また、電源150は電気泳動用の電源であり電気泳動装置110に電力を供給している。

【0008】

図2は電気泳動を行う手順を示すフローであり、図3は、図1に示した電気泳動装置110を上から見た図である。図4(a)および(b)は、図3の電気泳動装置の電気泳動槽116および試料台114の拡大図である。

【0009】

図1に示されているこれらの装置を用いて行う脂質分析における電気泳動の手順について、図2(a)のフローおよび図3、図4を用いて説明する。

【0010】

まず、電気泳動を行うための準備を行う。図4(a)の泳動槽116において、分析に用いるアガロース薄膜の2個所のセットピン穴115-1を、泳動槽のセットピン116-4に差し込む。両端が磁性体の試薬展開棒116-1と電極棒116-3をアガロースに触れるようにして、磁石である電極116-2に吸着させて置く。そして、泳動槽のスライドカバー117を横に引き、閉める。試薬瓶立て118(図3参照)には機械前面より1、2、3と付した3本の穴が有

り、1項目の検査では穴2に試薬をたてる。たとえば、コレステロールとトリグリセライドの2項目を同時に検査を行うためには、コレステロールの試薬を穴1に、トリグリセライドの試薬を穴3にたてる。

【0011】

試料台114（図4（b）参照）のサンプルカップ119は、1項目の検査では15検体の2列で最大30試料の電気泳動を行うことができる。前述のような2項目を行うときは1と11、2と12、3と13、4と14、5と15に同じ試料をとる。

【0012】

試料台114には、アプリケータチップの洗浄のために、洗浄液と、それを洗う精製水を入れておく。114-1はアプリケータチップの水分を拭き取るためのろ紙である。

【0013】

上述の泳動準備が終了したら、キーボード142から開始の指示をコンピュータに入力して、コンピュータシステムから泳動装置に開始の指示ができる。電気泳動装置110は、試料の塗布を行い（S202）、電気泳動を開始（S204）。電気泳動が終了すると試薬の展開が行われ（S206）、アガロース膜に試薬を含ませる。所定の時間および所定の温度で反応が行われ（S208）、5パーセント酢酸で固定して（S210）、乾燥を行う（S212）。このような電気泳動の結果、図2（b）に示すような泳動図が得られる。

【0014】

得られた泳動図をデンストメータ120およびコンピュータ・システムを用いて分析を行う。図5では、デンストメータ等の動作とデンストメータおよびコンピュータ・システムのブロック図を示しており、これを用いてデンストメータ等の動作の説明をする。

【0015】

図2（b）で示す泳動図を、デンストメータ120の泳動図送り122に乗せて測定をする。脂質のコレステロールとトリグリセライドは試薬により特定の吸光波長を有している。この検査での試薬はホルマザンを形成する試薬で、570

nmの波長を吸光するので、570nmの波長で測定をする。光学系124から発する測定光は泳動図を通して、受光素子126に当たり、起電力が生じている。測定を開始すると、泳動図送り122が走査して泳動図が測定光をとおり、試料部分の吸光された光量が起電力の変化となる。この変化量を受光素子126で捕らえることにより測定している。受光素子126で捕らえた変化量を対数増幅器128で対数増幅して、A/D変換器130でデジタル値に変換し、コンピュータ・システムの記憶媒体（例えば、ハードディスク）に登録される。検査結果の出力を指示すると、スキャン方向の横軸に対して積分値を縦軸としたグラフ132を、CRT144上に表示したり、プリンタ146に出力する。また、コンピュータは、波形の積分値より、各分画を百分率に変換して、すでに求められている総濃度から各分画の濃度を求めることも行われている。しかしながら、項目ごとに表示されることから、この測定結果を理解するのが難しい。

【0016】

【発明が解決しようとする課題】

リポ蛋白の基本構造は、トリグリセライドとコレステロールエステルで芯の部分を形成し、それをリン脂質と遊離コレステロールからなる一層の被膜が覆う形になっており、表面に一種から数種のアポ蛋白がついている。すなわち、リポ蛋白分画の α (HDL)、pre β (VLDL)、pre β と β 間 (IDL)、 β (LDL)、カイロミクロンの部分のコレステロールとトリグリセライドとリン脂質を測定すれば、それぞれの分画における成分の割合が分かる。

【0017】

脂質の代謝はアポ蛋白、酵素とコレステロール転送蛋白等が関与して変化し、リポ蛋白はトリグリセライドの含有量により粒子サイズが微妙に変化することから、これ等の状況を把握することは、代謝の異常を検出するのに役立つ。

【0018】

電気泳動で脂質は、 α 位 (HDL)、pre β 位 (VLDL)、 β 位 (LDL)、試料塗布位置 (カイロミクロン)、pre β と β の間 (IDL) に分離され、fat red 7Bなどで脂質染色をして測定を行っている。WHOでは高脂血症を表現型として、I, IIa, IIb, III, IV, Vの6種類の型に分類している。しかしな

がら、この分類をリポ蛋白分画、総コレステロール値、総トリグリセライド値、および、カイロミクロンの有無を、12時間冷蔵庫に放置した血清試料の目視検査で行う従来法では、時間が掛ると共に、判別が非常に難しい試料もあり、熟練者でも分類に迷う場合もあった。

【0019】

高脂血症の表現型の分類は、pre β (VLDL+IDL)、 β (LDL) とカイロミクロンの増減で行われており、pre β (VLDL+IDL) は主にトリグリセライドが多く、 β (LDL) はコレステロールが多い。

【0020】

カイロミクロンは、そのほとんどがトリグリセライドであることから一般的に総トリグリセライド値からで高脂血症の表現型の判別をしている（以下超遠法の分画名で説明する）。すなわち、VLDL+IDLは総トリグリセライド値、LDLは総コレステロール値を使用して行う。カイロミクロンは血清を12時間冷蔵保存して目視検査を行い存在を決める。WHOの分類の判別では、以下のイ〜ホのように分けられている。

【0021】

イ. I型は、VLDL+IDLとLDLが正常でカイロミクロンのみ高い。

【0022】

ロ. IIa型は、LDLのみ高く、VLDL+IDLとカイロミクロンは正常。

【0023】

ハ. IIb型は、VLDL+IDLとLDLが高く、カイロミクロンは正常。

【0024】

ニ. III型は、リポ蛋白分画でVLDL+IDLとLDLが近付きブロード β を形成しており、リポ蛋白分画を行わないと判断できない。

【0025】

ホ. IV型は、VLDL+IDLが高く、LDLとカイロミクロンは正常。

【0026】

ヘ. V型は、カイロミクロンとVLDL+IDLが高く、LDLは正常。

【0027】

このような分類を行うためには一般的に、動脈硬化学会の高脂血症のガイドラインの値を参考にして判別している。しかしながら、上記方法では、リポ蛋白分画は割合でしか求められず、カイロミクロンは定性分析なので、自動的に表現型の判別を行うことは困難である。また、VLDL+IDLに多量のコレステロールを含んでいたり、LDLにトリグリセライドを多量に含む検体があり、上記の分類ではこのような異常検体を検出することはできない。コレステロール分画値とトリグリセライド分画値、そしてコレステロールとトリグリセライドの総濃度で高脂血症の表現型の分類を行うと、カイロミクロンのために行う血清の目視検査や、リポ蛋白分画を行わずに判別が合理的に行え、コンピュータで判断させることが可能となる。また今までの分類で分からなかった異常検体が分かり、代謝異常の診断、治療方法と治療効果の観察に役立つ。

【0028】

本発明の目的は、高脂血症の表現型の分類を、検査結果より判定できるようにすることである。

【0029】

【課題を解決するための手段】

上記目的を達成するために、本発明は、血液中の脂質の分離分析検査を行うために、電気泳動して得られた所定の試料をスキャンして波形を得て、その波形を処理する装置において、スキャンして得られたそれぞれの波形を積分する手段と、積分して得られた波形の積分値と試料の絶対量とから波形を正規化する手段と、正規化された波形を複数記憶する手段と、記憶された波形を複数同時に出力する手段とを有することを特徴とする。

【0030】

本発明の検査データ処理装置では、正規化された波形を複数同時に出力することにより、脂質の分析の把握、例えば表現型の分類等がより容易に行うことができる。

【0031】

前記波形を複数同時に出力する手段は、複数の波形におなじ係数をかけて、別

々の場所に出力してもよく、また、同じ場所に重ねて出力してもよい。特に、重ねて出力することにより、表現型の分類の特徴の把握が容易となる。

【0032】

また、前記同時に出力する波形は、同一検体・同一検査項目の時系列の波形であってもよく、同一検体の異なる検査項目の波形であってもよい。これらは、目的に応じて出力するようにしている。

【0033】

同一検体の異なる検査項目の複数の波形による検査結果を用いると、脂質の表現型の判別を自動的に行うことができる。これらの複数の波形の検査結果は、コレステロールとトリグリセライドに対する検査結果だけでもよい。自動的に表現型の分類を行うようにしているので、個人差がなく診断等が行える。

【0034】

上述の機能をコンピュータに実現させるためのプログラムを格納した記録媒体も本発明である。

【0035】

【発明の実施の形態】

本発明の実施形態を、血清の脂質検査を例として用いて詳しく説明する。

【0036】

本発明の実施形態として、上述の図1のデンストメータ120の処理を行っているコンピュータ・システムのソフトウェアとして実現した場合で、以下説明する。

【0037】

図6に電気泳動装置110を用いて作成した泳動図を示している。図6は、コレステロールとトリグリセライド（中性脂肪）の泳動図である。これを上述のデンストメータ120でスキャンを行い、得られた泳動の波形をハードディスク等の記録媒体に格納する。このスキャン結果である波形を本発明の実施形態であるソフトウェアを用いて処理を行う。

【0038】

図7～図9は、コンピュータ・システムにおけるCRT144上に表示される

ウィンドウ（画面）であり、スキヤンの条件やスキヤン対象（試料）についてのデータの入力を行うためのものである。

【0039】

図7においては、下部のパラメータ設定部602でスキヤンのパラメータ（条件）を設定する。デフォルトで設定されているものを用いることができ、変更する必要がない場合は、スキヤンSeq. 603を入力するだけでよく、スキヤン・ボタン601をクリックする。

【0040】

また、試料（検体）についての属性を入力するためのウィンドウが図8および図9に示されている。図8で検査項目にコレステロールを選択すると図9のウィンドウが開かれる。ここで、受付日(scanned date)802、シーケンス番号(sequence No.)810、ID番号808、患者名(Patient Name)804等と他で測定したコレステロールの活性値（総濃度：絶対濃度）806を入力する。また、トリグリセライドに対しても同様に入力する。これで図6の泳動図のスキヤンを行い、得られたコレステロールおよびトリグリセライドの2項目の波形はハードディスク等に格納される。

【0041】

このようにしてハードディスクに格納されたコレステロールおよびトリグリセライドの2項目の波形の例として、図10（a）および（b）がある。

【0042】

そして、このハードディスク等に格納されている同一検体の2項目に対するスキヤン結果を同一画面に呼び出して観察するために、波形編集IIのウィンドウを開く。これが図11である。これでIDや患者名等が同一のコレステロールとトリグリセライドに対応した波形を指定することができる。

【0043】

これを行うために、日付（902）、シーケンス番号910、ID番号908、患者名904等で患者等を特定することができる項目を入力する。また、検査項目1としてコレステロール912を指定し、検査項目2としてトリグリセライド914を指定する。ゲイン(Gain)として指定する数字は、表示される波形の大

きを決定する係数である。これは2つの波形に対して共通に用いられる。

【0044】

必要項目の入力が終了して、作業ボタン918をクリックすると、図12および図13のような波形図を表示することができる。図12は、図10(a)および図10(b)のような個別の波形図を、コレステロールの波形図1002とトリグリセライドの波形図1004として同じ画面に並べて表示している。図13は、コレステロールとトリグリセライドの両波形図を重ねた波形図1102を表示したものである。

【0045】

このように、2つの波形図を比較したり、重ねて表示するためには、従来例のようなスキャン条件等で波形図が変化してはならない。

【0046】

このため、この発明においては、絶対濃度の1単位を波形の大きさの1単位に関連づけることにより解決している。例えば、測定で求められたアナログデータの総積分値を絶対濃度で除すると絶対濃度1単位当たりの積分値が求められ、その積分値を波形の1単位として波形表示すれば、濃度に対応した波形が得られる。すなわち、波形の面積（積分値）と絶対濃度（総濃度）とを一定の比例関係とする。このように補正された波形がハードディスク等の記録媒体に記録される。または、測定で求められたアナログデータの積分値をそのまま記録媒体に記録し、その都度処理をされても良い。これを読み出してグラフとして表示すると、相互に比較できる波形となる。

【0047】

波形の面積（積分値）と絶対濃度（総濃度）とを一定の比例関係とするように正規化して求めた波形が、図12および図13に示されているものである。図12と図13は、例えば、特定のキーボード上のボタンを押下することで表示の切り替えができるようにしてもよい。

【0048】

図12において、波形図1002および1004の下部には、波形図の分画数(1)ないし(4)および総濃度から求めた分析結果が表示されている。101

0にはコレステロールにおけるHDL（高比重リポ蛋白）、VLDL（超低比重リポ蛋白）、LDL（低比重リポ蛋白）、CM（カイロミクロン）が表示されている。1012にはトリグリセライドに対する同様の分析結果が表示されている。1014にはコレステロールとトリグリセライド双方を合計したものが表示されている。1018および1019には、WHOの表現型分類および高HDL血症が示されている。WHO分類は、前述のように、リポ蛋白のうちどれが増えているかを分類したものである。

【0049】

このWHO分類の決定について、図14のフローチャートを用いて説明する。ここで、このフローチャートで用いている符号は以下の通りである。

【0050】

T. CH: 総コレステロール
 HDL. CH: HDLコレステロール
 VLDL. CH: VLDLコレステロール
 IDL. CH: IDLコレステロール
 LDL. CH: LDLコレステロール
 CM. CH: カイロミクロン・コレステロール
 T. TG: 総トリグリセライド
 HDL. TG: HDLトリグリセライド
 VLDL. TG: VLDLトリグリセライド
 IDL. TG: IDLトリグリセライド
 LDL. TG: LDLトリグリセライド
 CM. TG: カイロミクロン・トリグリセライド

また、判別に使用している基準値の一例として、以下に示すものを用いている。

【0051】

総コレステロール (X)	:	220mg/dl
LDLコレステロール (Y)	:	150mg/dl
HDLコレステロール (B)	:	70mg/dl

$(VLDL. CH + IDL. CH) / T. TG (E) : 0.25$
 $VLDL. TG + IDL. TG (F) : 150 mg / dl$
 総トリグリセライド (Z) : $150 mg / dl$
 総トリグリセライド (Z1) : $400 mg / dl$
 $CM. CH + CM. TG (A) : 100 mg / dl$
 $(VLDL. CH + IDL. CH) /$
 $(VLDL. TG + IDL. TG) (D) : 0.42$
 $(VLDL. CH + IDL. CH) / LDL. CH (C1) : 0.8$
 $(VLDL. CH + IDL. CH) / LDL. CH (C2) : 1.3$

さて、図14のフローチャートにおいて、型判別は、まず、カイロミクロンコレステロール (CM. CH) とカイロミクロン・トリグリセライド (CM. TG) との和を調べる (S1402) ことから始める。この和が基準値Aより大きいとき (S1402でYES) は、他の検査で調べた総トリグリセライド (T. TG) が基準値Z1より大きいかを調べる (S1404)。総トリグリセライド (T. TG) がZ1より大きくないとき (S1404でNO) は要検査である (S1410)。大きいとき (S1404でYES) は、低比重リポ蛋白コレステロール (LDL. CH) を調べる (S1406)。低比重リポ蛋白コレステロール (LDL. CH) が基準値Yより大きいとき (S1406でYES) は、要検査である (S1408)。小さいとき (S1406でNO) はさらに、超低比重リポ蛋白トリグリセライドと中間比重リポ蛋白トリグリセライドの和 (VLDL. TG + IDL. TG) が基準値Fより大きいかを調べる (S1412)。超低比重リポ蛋白トリグリセライドと中間比重リポ蛋白トリグリセライドの和 (VLDL. TG + IDL. TG) が基準値Fより大きいとき (S1412でYES) のときは、表現型は「V型」であるとする (S1414)。

【0052】

基準値Fより小さい場合 (S1412でNO) は、低比重リポ蛋白コレステロール (LDL. CH) が基準値Yより大きいかを調べる (S1416)。低比重リポ蛋白コレステロール (LDL. CH) が基準値Yより大きいとき (S1416でYES) は、要検査である (S1418)。小さいとき (S1416でNO)

)は、検査対象の脂質の表現型は「I型」である(S1420)。

【0053】

さて、前述のカイロミクロンコレステロール(CM. CH)とカイロミクロン・トリグリセライド(CM. TG)との和を調べたとき(S1402)に、基準値Aより小さい場合(S1402でNO)は、さらに、超低比重リポ蛋白コレステロールと中間比重リポ蛋白コレステロールの和(VLDL. CH+IDL. CH)と低比重リポ蛋白コレステロール(LDL. CH)との比を求めて、これと基準値C1とを比較する(S1422)。比が基準値C1より大きいとき(S1422でYES)は、総コレステロール(T. CH)と基準値Xとを比較する(S1424)。大きいとき(S1424でYES)はさらに、総トリグリセライド(T. TG)と基準値Zとを比較する(S1426)。基準値Zより大きいときは超低比重および中間比重リポ蛋白のコレステロールの和(VLDL. CH+IDL. CH)と超低比重および中間比重リポ蛋白のトリグリセライドの和(VLDL. TG+IDL. TG)の比を、基準値Dと比較する(S1428)。比が基準値Dより大きいとき(S1428でYES)は表現型IIIと判定する(S1434)。同様に、S1428でNOのときは、超低比重リポ蛋白コレステロールと中間比重リポ蛋白コレステロールの和(VLDL. CH+IDL. CH)と総トリグリセライド(T. TG)との比と、基準値Eとを比較する(S1430)。基準値Eより大きいとき(S1430でYES)は、また、表現型「III型」とする。S1430でNOのときは、超低比重リポ蛋白コレステロールと中間比重コレステロールの和(VLDL. CH+IDL. CH)と低比重リポ蛋白コレステロール(LDL. CH)との比と、基準値C2とを比較する(S1432)。基準値C2より大きいとき(S1432でYES)は、さらにまた、表現型「III型」とする。

【0054】

ステップS1422～ステップS1432で表現型「III型」とならない場合は、すべて、総コレステロール(T. CH)が基準値Xより大きいかを調べる(S1436)。総コレステロール(T. CH)が基準値Xより小さいとき(S1436でNO)は、さらに低比重リポ蛋白コレステロール(LDL. CH)が基

準値Yより大きいかを調べる(S1438)。基準値Yより大きいとき(S1438でYES)は、総トリグリセライド(T. TG)が基準値Zより大きいかを調べ(S1440)、大きいとき(S1440でYES)は「IIb型」であり、小さいとき(S1440でNO)は「IIa型」である。

【0055】

前述のステップS1438においてNOの場合は同様に、総トリグリセライド(T. TG)が基準値Zより大きいかを調べ(S1446)、大きいとき(S1446でYES)は「IV型」であり、小さいとき(S1446でNO)は「正脂血症(正常)」である。

【0056】

また、図15は、高HDL血症を表示するための判断を示している。高比重リポ蛋白コレステロール(HDL. CH)が基準値Bより大きい(S1502でYES)と、高HDL血症(S1506)と判断している。

【0057】

このようにコレステロールとトリグリセライドの分析結果を用いて、自動的に分類を行うと、診断やそれに応じた食事療法や薬物療法の方針がたてやすい。

【0058】

また、コレステロールとトリグリセライドの波形を図13のように、正規化して重ねることにより、このWHO分類の各パターンを顕著に示すことができる。

【0059】

これを示したのが図16から図18である。この図16から図18に示されているように、コレステロールとトリグリセライドの電気泳動図を正規化して重ねることにより、型判別を容易に行うことができる。

【0060】

また、図19は、正常者の波形図である。図16～図19で分かるように、2つの波形をかさねると、それぞれの型の特徴がはっきりとして、明確な判断ができる。

【0061】

上記の画面に表示された波形図は、指示により上記図1におけるプリンタ14

6から出力することができる。例えば、図19の波形図をプリント・アウトした結果を示したのが図20である。

【0062】

上述の説明では、血液中の脂質の検査をコレステロールとトリグリセライドの2つを用いて説明した。しかし、本発明はこの2つの検査に制限されるものではない。例えば、リン脂質の検査とコレステロールの検査等、2項目以上の異なる検査を組み合わせることで分類等ができるものであればよい。

【0063】

このように、これまでは、波形の大きさと、濃度が一定の比例関係で表示できなかったために、波形図は、割合の変化の状況と分画濃度だけしかほとんど利用されていない。本発明においては、波形と濃度を一定の比例関係で表示できるので、2つの測定を重ね合わせて比較することができ、脂質代謝の状況をより正確に把握することが可能となる。

【0064】

この発明の長所は、試料間の検体量のばらつき、発色量の違いによる影響を受けないことである。このため、デンストメータによる波形図をもちいて、同一検体の時系列で検出した波形図どうしや、異なる検体間の波形図の比較も同様にできる。

【0065】

本発明による波形図の時系列でデータを見ると、細かい変化が変化量として捕えることができ、経過観察に役立てることができる。その上、変化の状況を把握できるので、代謝の研究に役立つ。また、患者に状況の変化を波形の変化で、容易に説明できる。

【0066】

出力される波形の高さが高すぎたり、低すぎたりするときは、図11のGain 9 16として設定した係数を変更する。この結果、濃度単位には比例する適切な大きさの出力波形を得ることができる。

【0067】

上述の説明においては、総濃度等を設定する入力はキーボード142から行う

ように説明したが、図5のI/Oインタフェース148等を介して、外部から入力するようにしてもよい。

【0068】

図5においては、デシットメータの値は、対数増幅器128のあとにアナログ・デジタル変換してコンピュータ140に入力されている。しかし、受光素子126からのアナログ信号をデジタルに変えてコンピュータに取り込み、コンピュータで対数をとる演算を行うこともできる。

【0069】

また、上述の説明においては、血清脂質の電気泳動による試料に対する事例で説明した。しかし、本発明は、キャピラリ電気泳動、およびセルロース・アセテート、アガロース、寒天、ポリアクリルアミドゲル、澱粉等の支持体薄膜に電気泳動で分離した試料や薄層クロマトグラフィーに展開された試料等に対しても用いることができる。

【0070】

電気泳動ばかりではなく、液体クロマトグラフィー、およびガスクロマトグラフィー装置による試料に対しても用いることができる。

【0071】

【発明の効果】

本発明は、上述のように、コレステロールおよびトリグリセライドの検査結果から高脂血症の表現型と高HDL血症の判別を自動的に行うことができることから、判断の個人差をなくすことができる。そして、この表現型等の判断結果を用いると、治療方針が立て易くなる。

【0072】

また、コレステロールおよびトリグリセライドの波形図を重ねてみることができ、表現型の特徴の把握が容易となる。また、検査結果を時系列でみると、各分画の変化即ち分画成分の増減がわかり、治療効果特に薬効の観察に役立つとともに、患者への説明が容易となる。

【図面の簡単な説明】

【図1】

電気泳動装置およびデンストメータ等の装置を示す図である。

【図2】

電気泳動法による試料作成過程を示すフローチャートおよび作成された試料（泳動図）を示す図である。

【図3】

電気泳動槽を上から見た図である。

【図4】

図3の電気泳動槽の一部の拡大図である。

【図5】

デンストメータおよびコンピュータ・システムの構成を説明するブロック図である。

【図6】

電気泳動法により得られた血清中の脂質の泳動図である。

【図7】

スキャン条件を設定するための表示を示す図である。

【図8】

検査項目を設定するための表示を示す図である。

【図9】

属性を設定するための表示を示す図である。

【図10】

デンストメータにより得られた波形図である。

【図11】

2つの波形を表示を指定するための表示を示す図である。

【図12】

2つの波形を同時に異なる場所に表示している図である。

【図13】

2つの波形を同時に重ねて表示している図である。

【図 14】

WHOの型判別の処理を示すフローチャートである。

【図 15】

高脂血症の判別の処理を示すフローチャートである。

【図 16】

コレステロールとトリグリセライドの波形とWHOの型との関係を示す図である。(I型およびIIa型)

【図 17】

コレステロールとトリグリセライドの波形とWHOの型との関係を示す図である。(IIb型およびIII型)

【図 18】

コレステロールとトリグリセライドの波形とWHOの型との関係を示す図である。(IV型およびV型)

【図 19】

正常な脂質を示す波形図である。

【図 20】

図 19 のプリント・アウトされた帳票を示す図である。

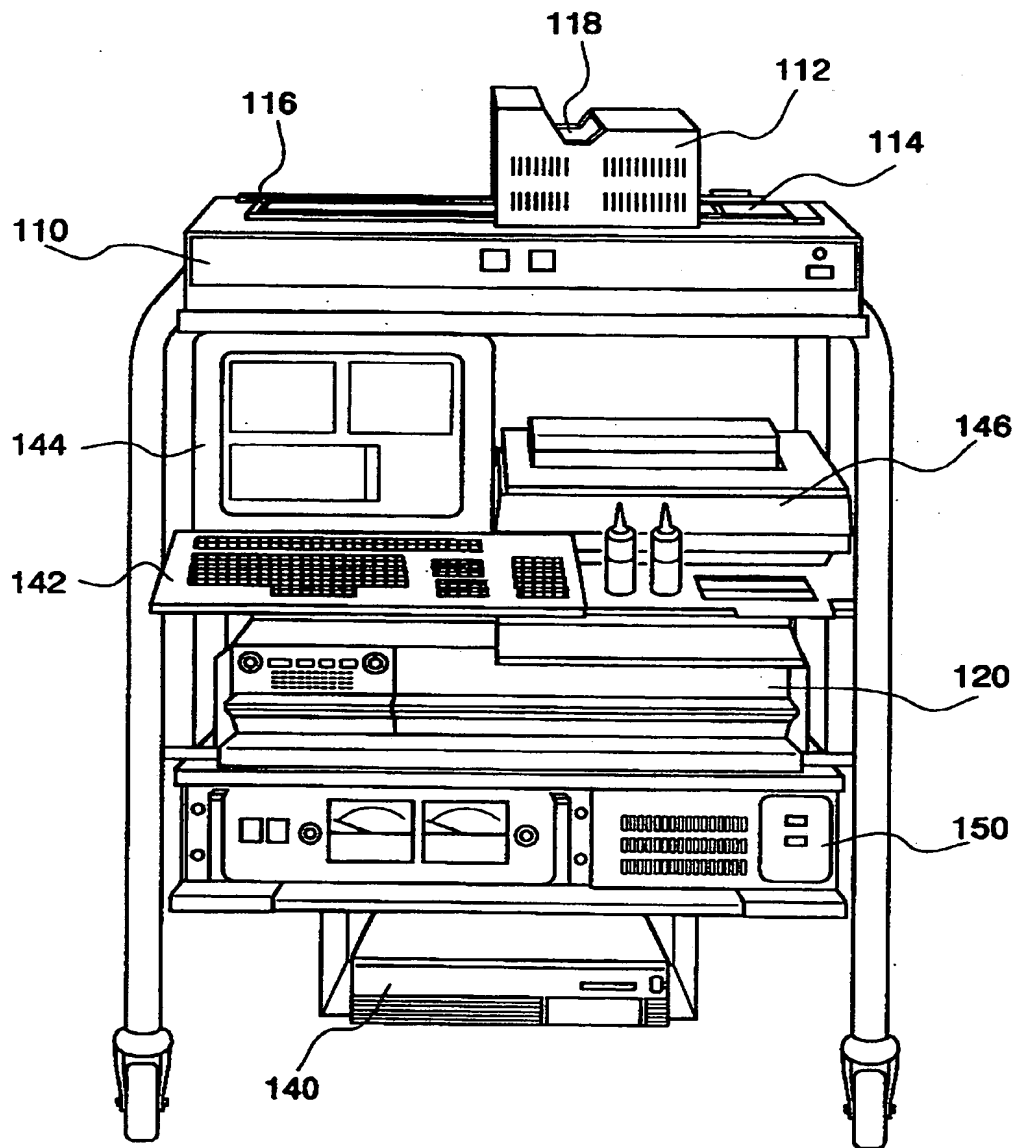
【符号の説明】

- 110 電気泳動装置
- 112 アプリケータ
- 114 試料台
- 115 アガロース薄膜
- 115-1 アガロース薄膜の穴
- 116 泳動槽
- 116-1 試薬展開棒
- 116-2 電極
- 116-3 電極棒
- 116-4 セットピン
- 117 スライドカバー

- 118 試薬瓶立て
- 120 デンシトメータ
- 140 コンピュータ
- 142 キーボード
- 144 表示装置 (C R T)
- 146 プリンタ
- 150 電源
- 122 泳動図送り
- 124 光学系
- 126 受光素子
- 128 対数増幅器
- 130 A/D変換器
- 132 波形図

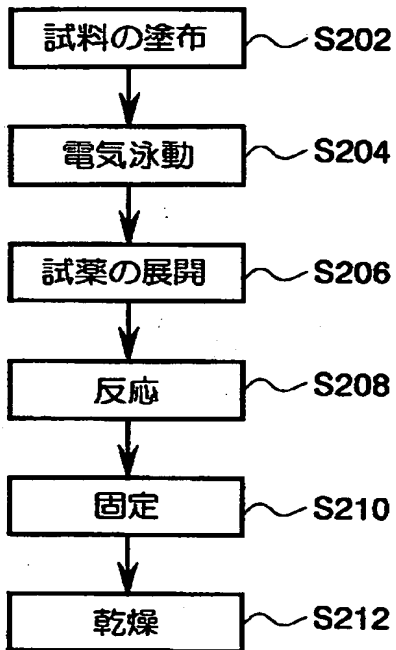
【書類名】 図面

【図 1】



【図 2】

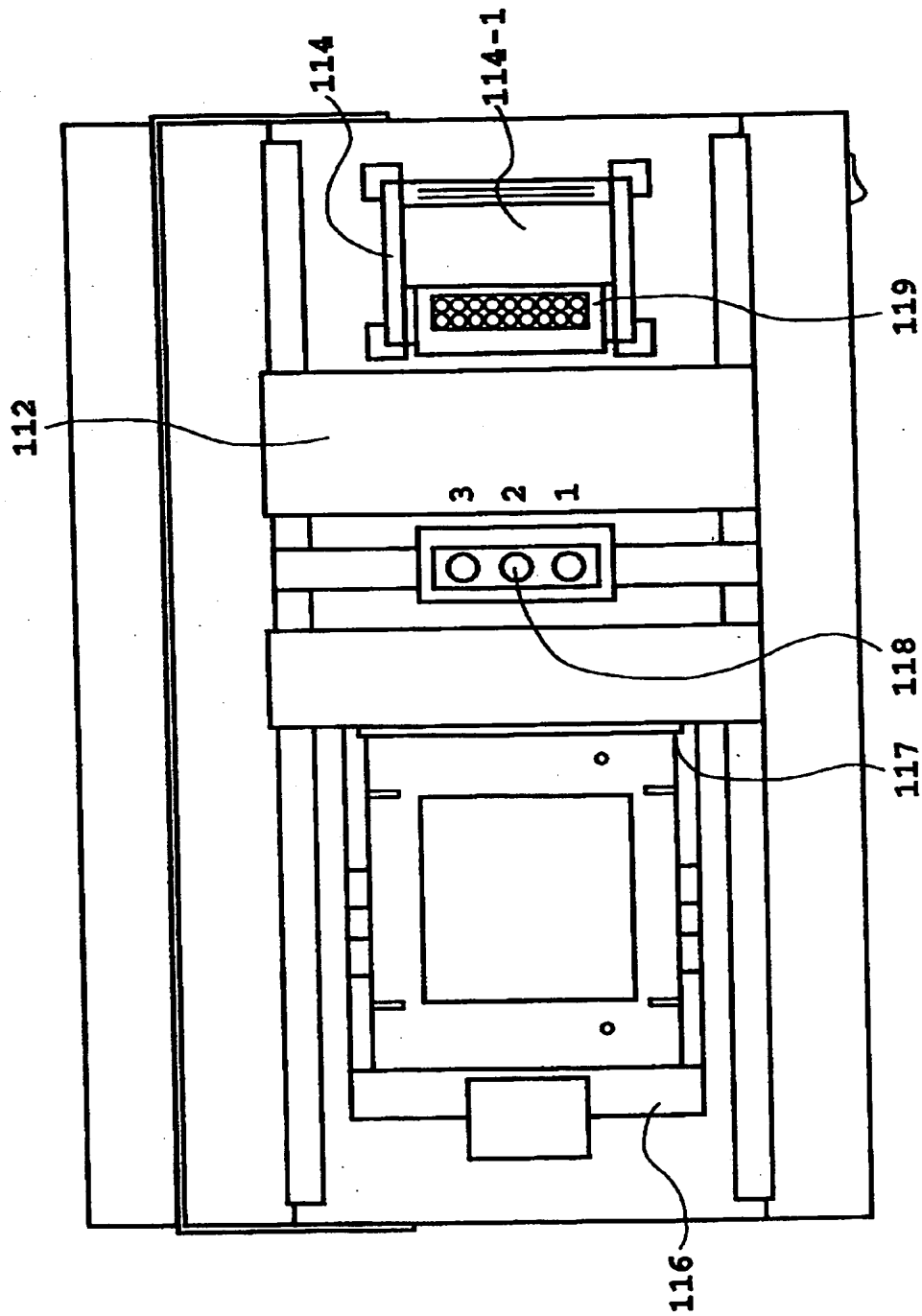
(a)

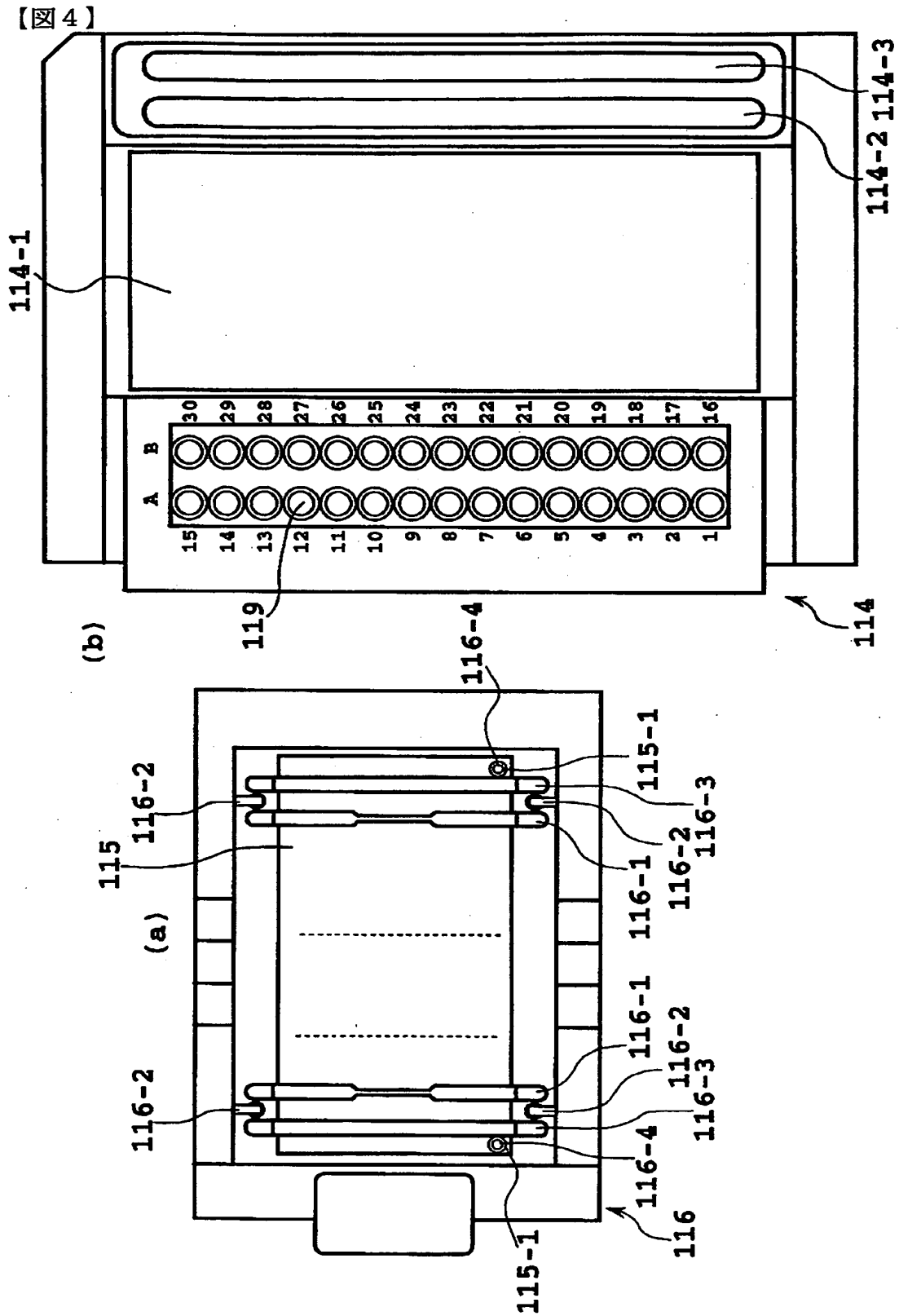


(b)

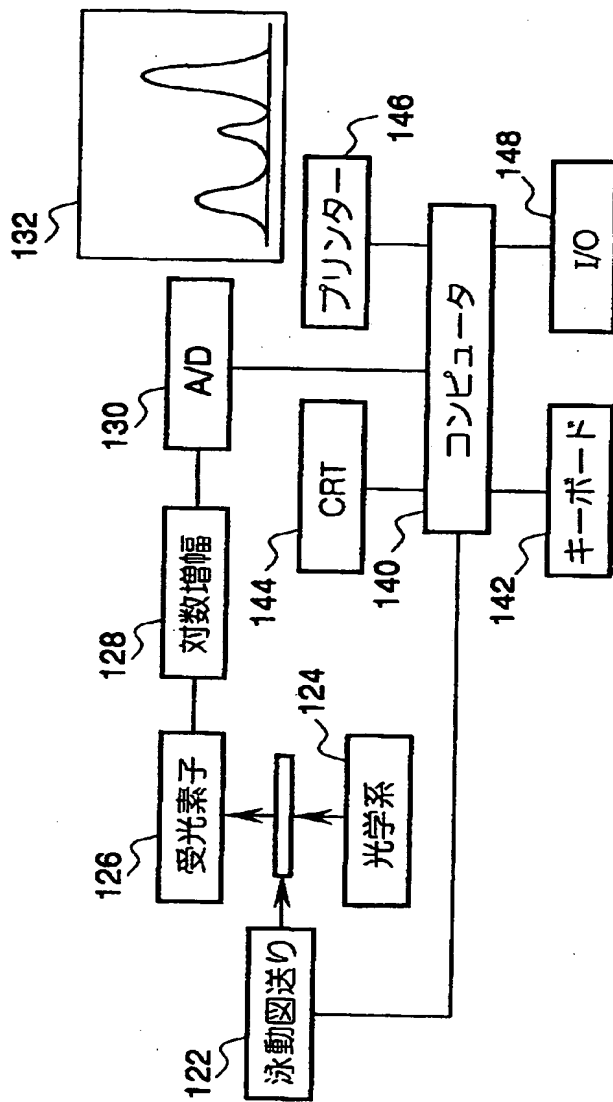


【図3】





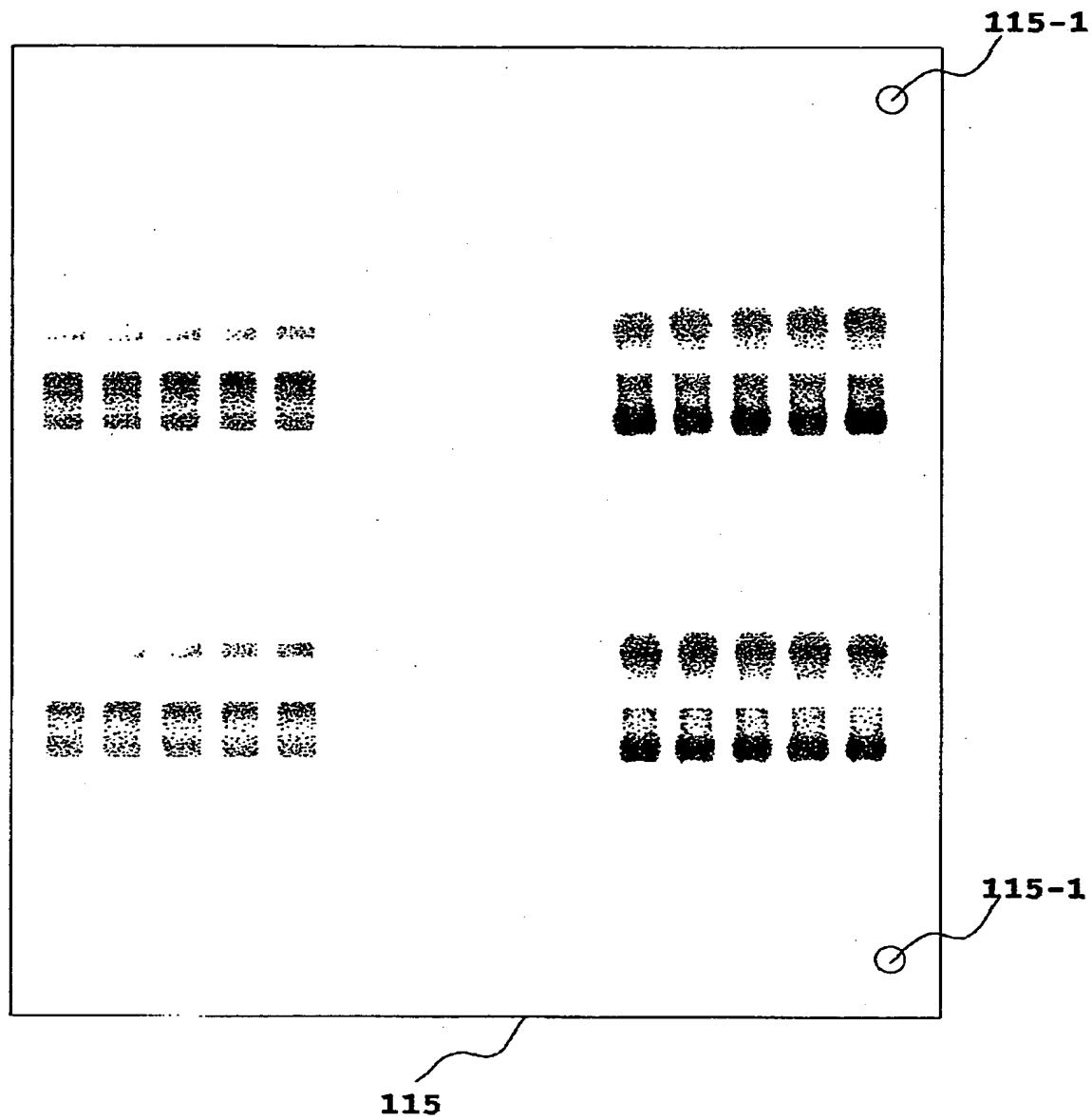
【図 5】



【図6】

(b) トリグリセライド

(a) コレステロール



【図 7】

601

603

602

スキャン パラメータ

項目名
No. 3 コレストロール

スキャン 保存 キャンセル ヘルプ

スキャン Seq.
1...10

パラメータ

スキャンモード
◇ 可視 ◇ 蛍光

ゼロ
◇ マニュアル ◇ オート 設定(G)

フォトマル電圧
V

ゲイン
◇ マニュアル ◇ オート 設定(G)

強制分画
◇ Yes ◇ No

スキャンステップ
◇ マニュアル ◇ オート
スリットステップ ファイル COMBO-CHO

スリット (1...12) 3 7414 (A...L)

編集作業
測定時 測定

編集作業パラメータの変更

【図 8】

患者属性 Rev. 3 .90J

入力(I) 通信(O) リスタート(W) 終了(E) ヘルプ(H)

受付日 1997-12-11

検査項目

コレストロール

LDHアンソザイム

ALPアンソザイム

コレストロール

トリグリセライド

AMYアンソザイム

CKアンソザイム

ALPセパレーター

血清蛋白分画

CHO治療後

TG治療前

再検査可

【図9】

802

患者属性 Rev. 3 90J

入力 保存 印刷 終了 戻る

受付日 1997-12-11

検査項目
コレステロール

810

Seq.No.	受付番号	上欄
0001		可
0002		可
0003		可
0004		

再検査可

患者属性 Rev. 3 90J

受付日 : 97-12-11 802

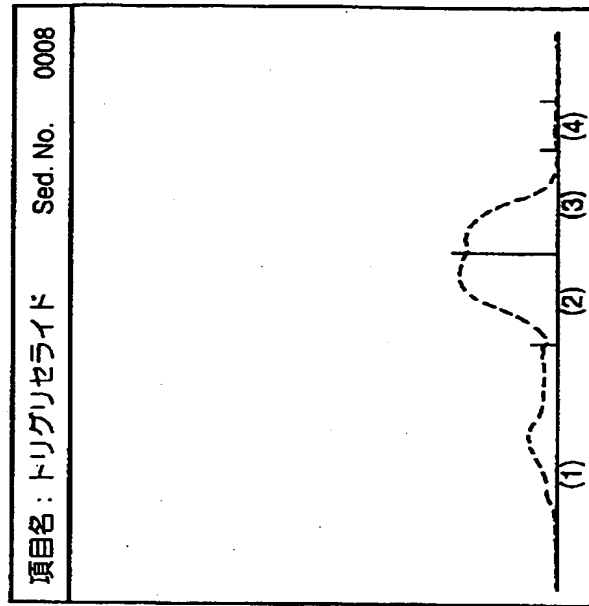
患者名 : 富岡幸男 804

活性値 : 170

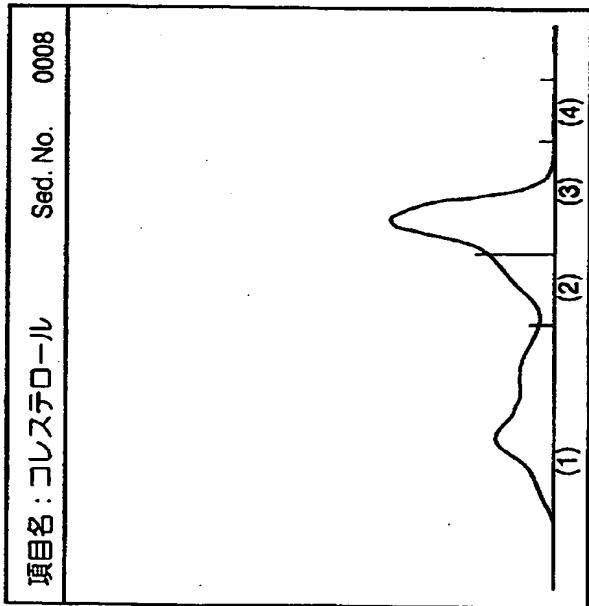
ID番号 : 101 806

808

【図 10】



(b)



(a)

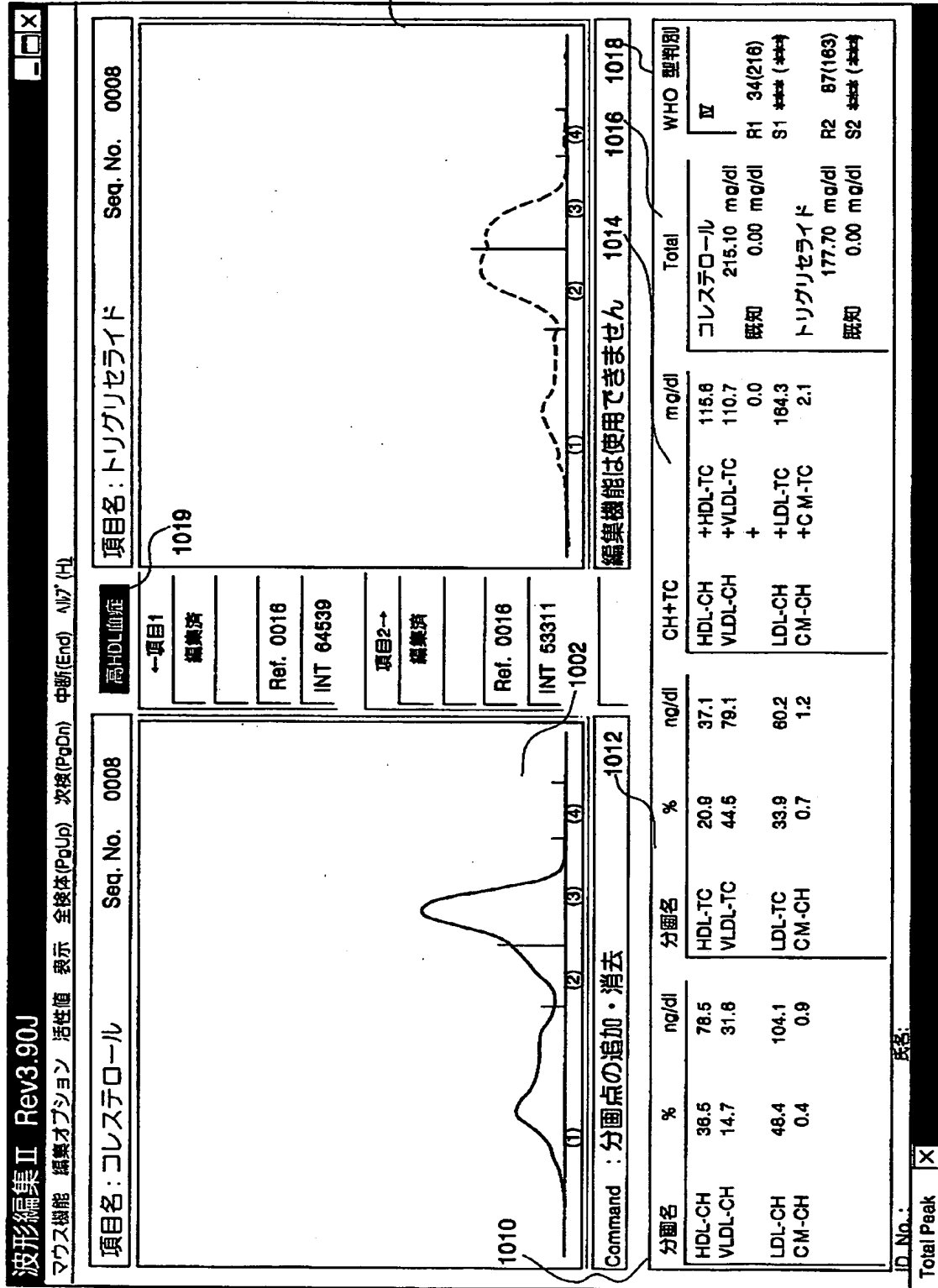
【図 11】

912

波形編集 II		データ情報	
検査項目リスト1	Scanned Date : 1997-12-10	Seq. 活性値 判定	データはありません
コレステロール	Sequence No. : 0000		
編集作業リスト	ID No. : 908		
編集	Patient Name : 910		
0 検体保存	結果判定 再検査 0 O.R 0 スキャン位置エラー 0 O.R 0 削除 0	<input type="checkbox"/> Marking <input type="checkbox"/> Original マーク <input type="checkbox"/> 属性の北 (1 → 2)	
報告書	報告書 II のマージ (R)	作業 (E) 印刷 (P) 取消 (C)	
A4-横書き	Gain = 300	編集作業マークの変更 (W)	データはありません
※ 検査項目2にトリグ リセライド を選択して下さい。			
検査項目リスト2	Scanned No. : 916	保存数	
トリグリセライド		参照活性値 (U)	

914

【図 1 2】



【図 13】

波形編集Ⅱ Rev3.90J

マウス機能 標準オブション 活性値 表示 全検体(PgUp) 次換(PqDn) 中断(End) ▲印(H)

Matching Seq. No. 0008 ID No. 氏名 ΔΔΔΔ

The chromatogram displays two traces, solid and dashed, over a time range from approximately 1015 to 1025 minutes. The x-axis is marked with vertical lines at 1018 and 1019. Four peaks are identified and numbered: (1) at ~1016 min, (2) at ~1017 min, (3) at ~1018.5 min, and (4) at ~1020 min. Peak (3) is the most prominent. The solid trace shows slightly higher intensity than the dashed trace.

Command: 分画点の追加・除去

JL750-1

ng/dl

HDL-CH	78.6
VLDL-CH	31.6
LDL-CH	104.1
CN-CH	0.9

1102

コレステロール
215.10 mg/dl

トリグリセライド
177.70 mg/dl

IV 型

高HDL血症

☐ ☐

☐ (分画点 賛)

コレステロール

☐ (分画点 賛)

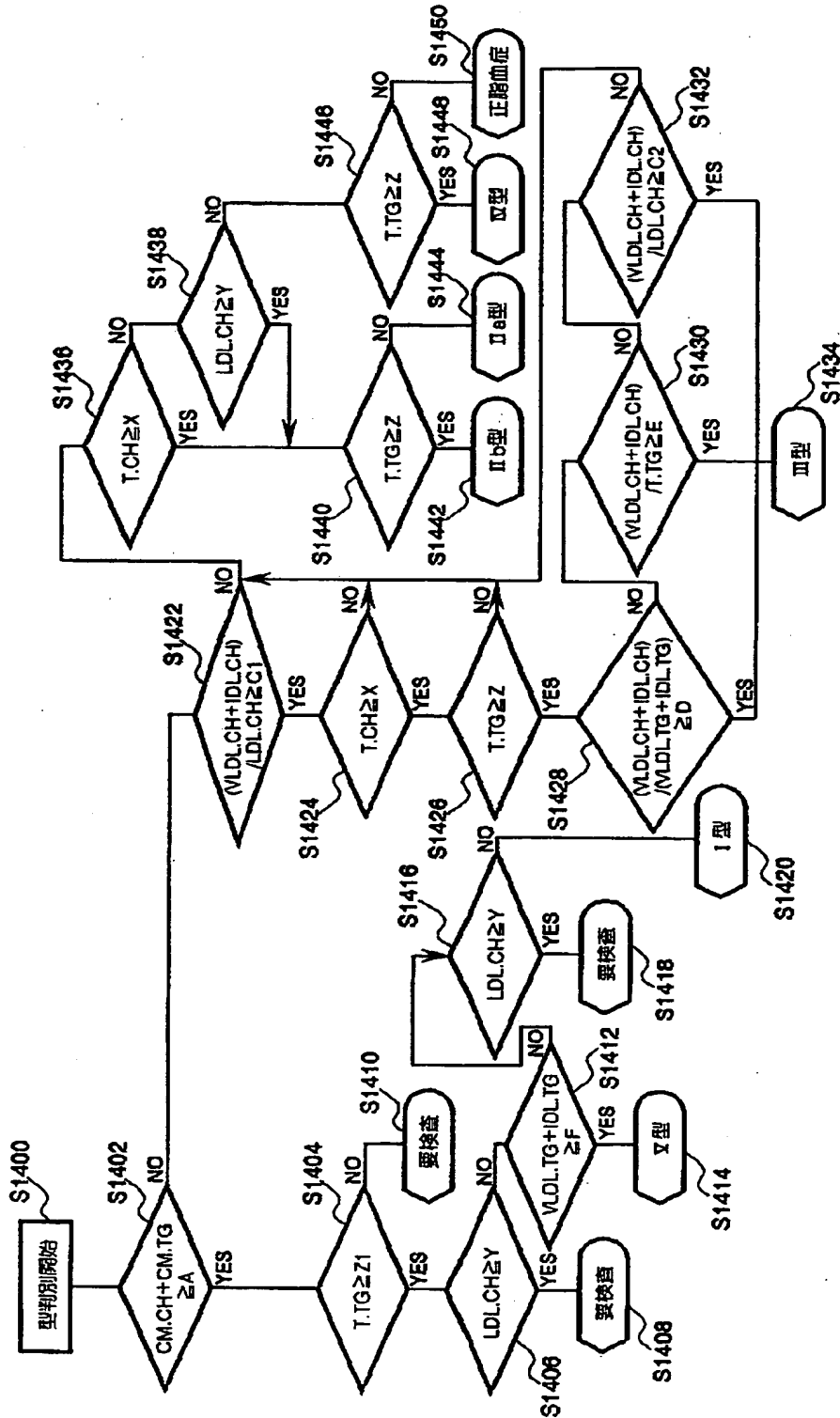
トリグリセライド

R1 34(216) R2 87(163)

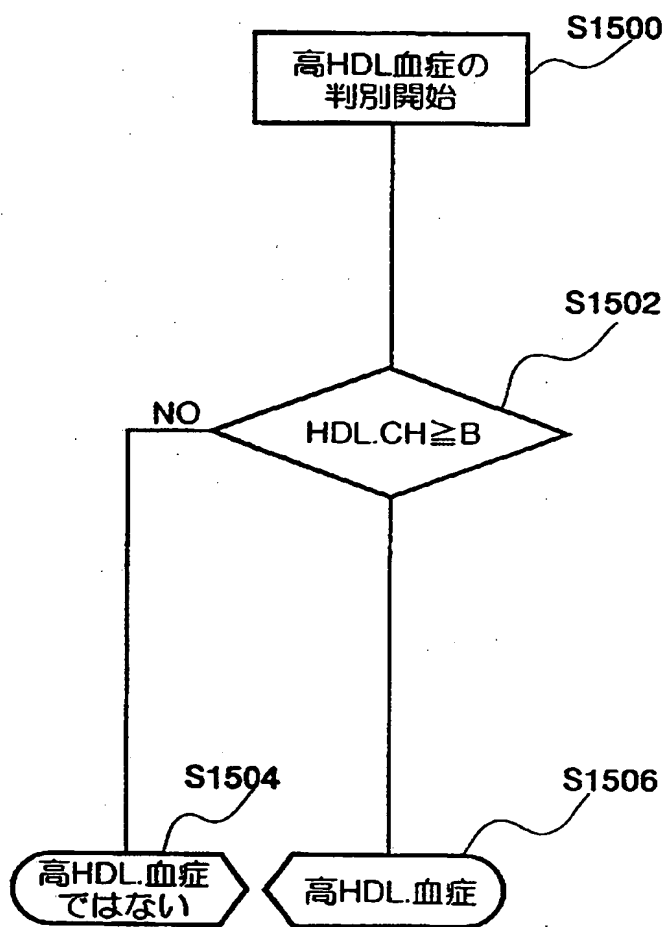
S1 ****(*) S1****(*)

Total Peak X

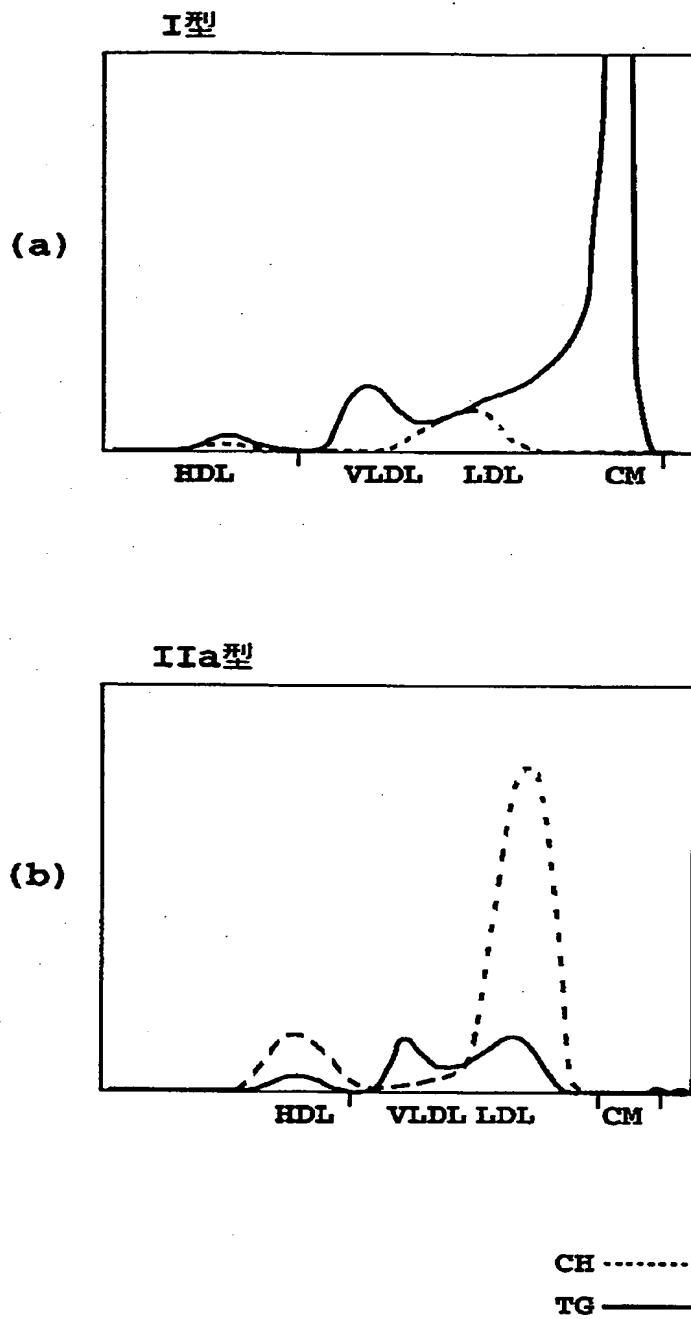
【図 14】



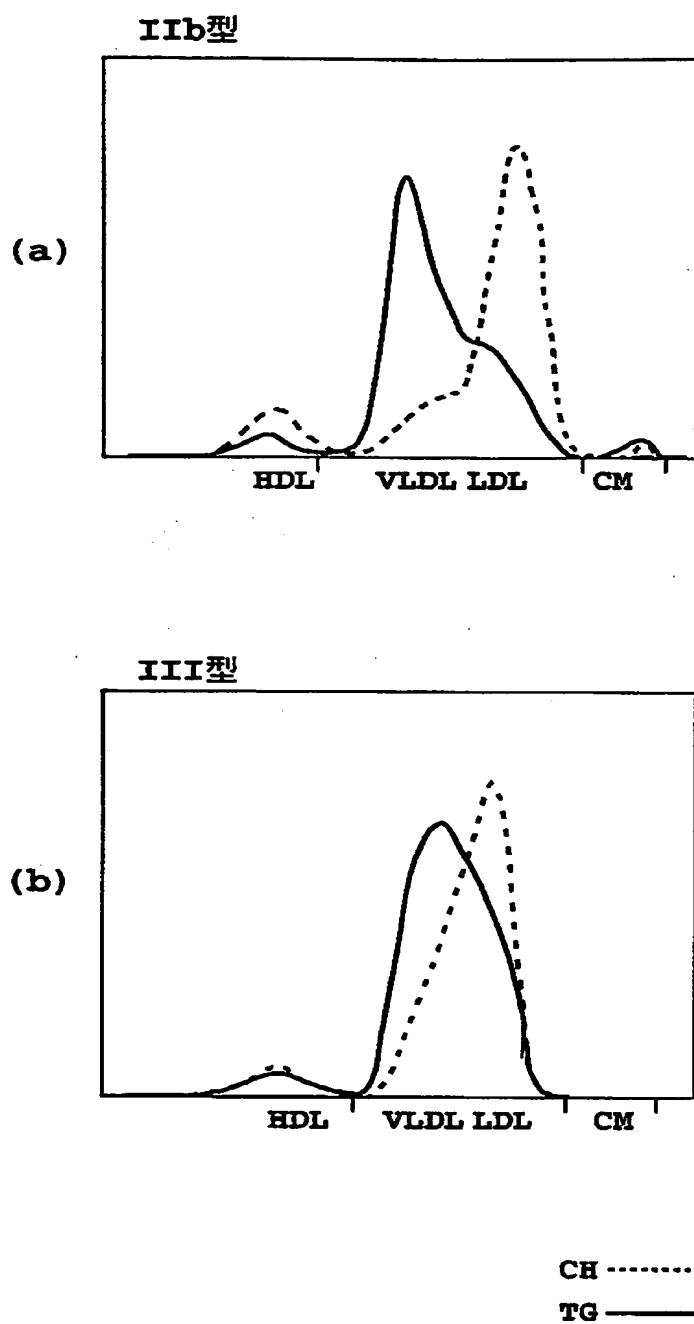
【図 15】



【図 16】



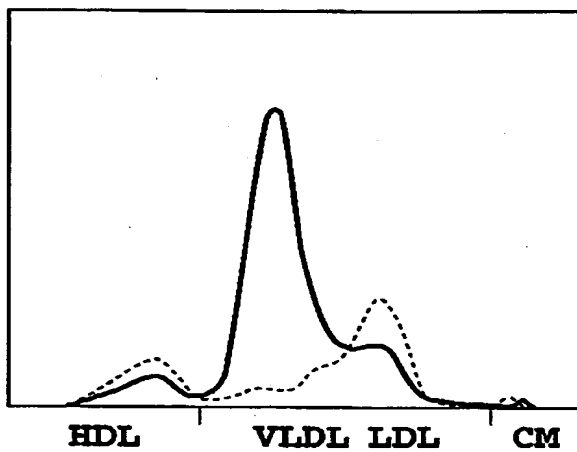
【図 17】



【図 18】

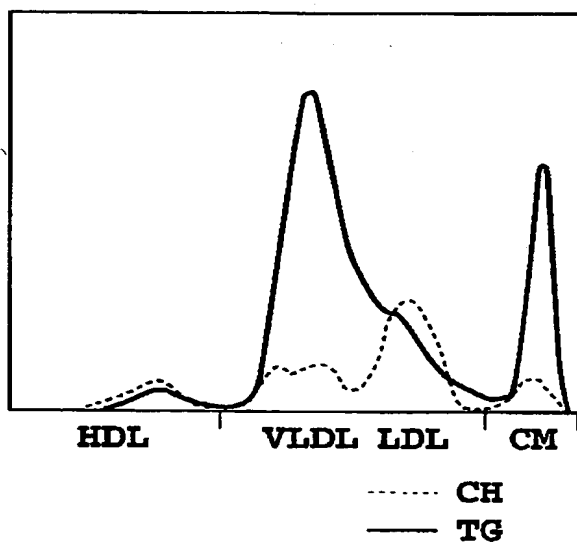
(a)

IV型

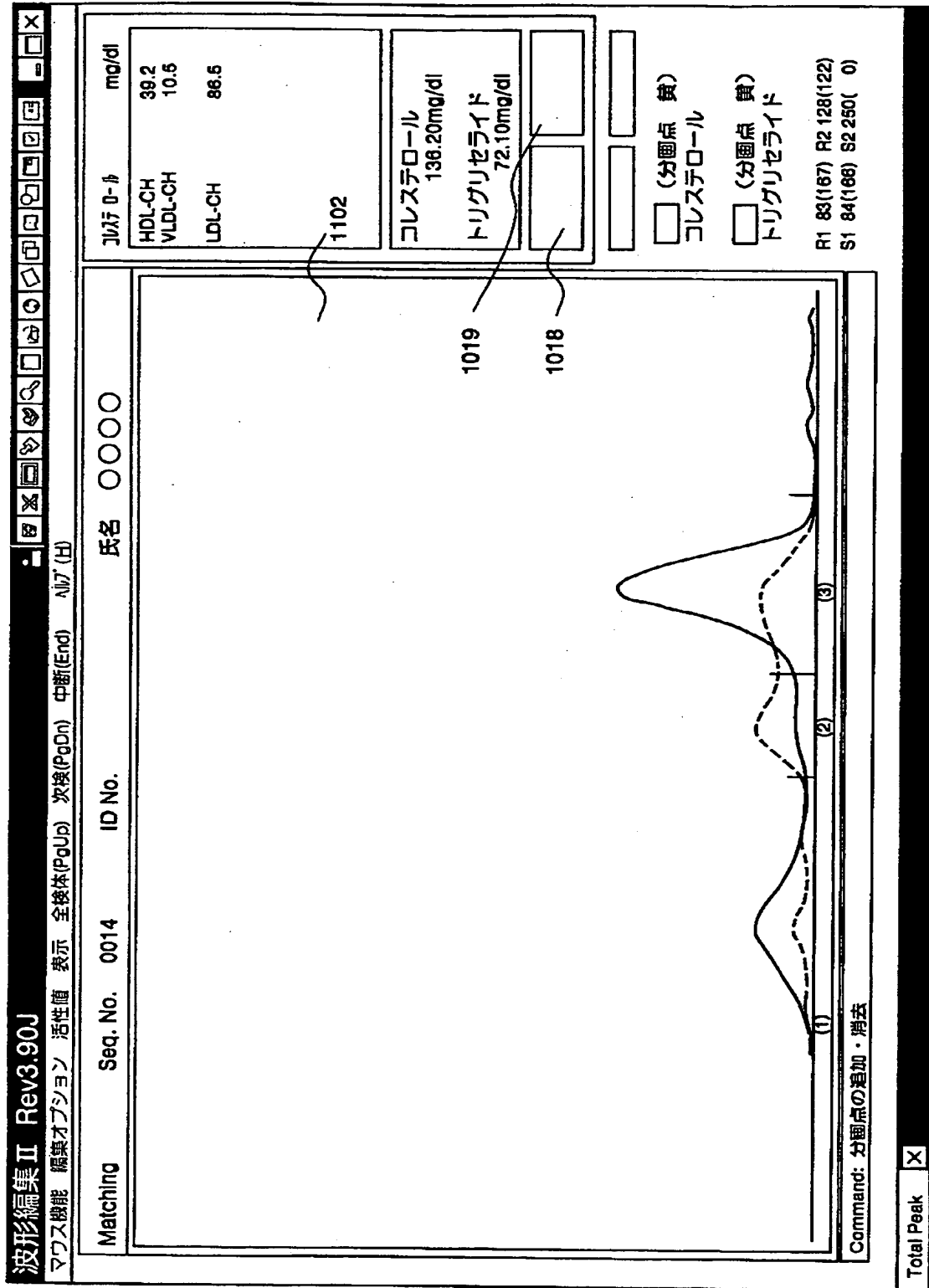


(b)

V型



【図 19】



【図 20】

Gain = 300		コレステロール, トリグリセライド 報告書																					
ユーザー番号 : 0014 ID番号 : 受付日 : 測定日 : 1997年5月6日	患者名 : 年齢 : 性別 :	<p>WHO 型判別 :</p> <p> コレステロール/トリグリセライド HDL : 4.40 VLDL : 0.38 LDL : 2.85 </p> <p> 波形成別 □ ---> コレステロール □ ---> トリグリセライド </p>																					
☆ コレステロール		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Fractions</th> <th>%</th> <th>mg/dl</th> <th>Reference Range</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HDL-CH</td> <td>28.8</td> <td>39.2</td> <td></td> </tr> <tr> <td>VLDL-CH</td> <td>7.7</td> <td>10.5</td> <td></td> </tr> <tr> <td>LDL-CH</td> <td>63.5</td> <td>86.5</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Fractions	%	mg/dl	Reference Range	HDL-CH	28.8	39.2		VLDL-CH	7.7	10.5		LDL-CH	63.5	86.5		総活性値 136.2				
Fractions	%	mg/dl	Reference Range																				
HDL-CH	28.8	39.2																					
VLDL-CH	7.7	10.5																					
LDL-CH	63.5	86.5																					
☆ トリグリセライド		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Fractions</th> <th>%</th> <th>mg/dl</th> <th>Reference Range</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HDL-TG</td> <td>28.8</td> <td>39.2</td> <td></td> </tr> <tr> <td>VLDL-TG</td> <td>7.7</td> <td>10.5</td> <td></td> </tr> <tr> <td>LDL-TG</td> <td>63.5</td> <td>86.5</td> <td></td> </tr> <tr> <td>CM-TG</td> <td>4.4</td> <td>3.2</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Fractions	%	mg/dl	Reference Range	HDL-TG	28.8	39.2		VLDL-TG	7.7	10.5		LDL-TG	63.5	86.5		CM-TG	4.4	3.2		総活性値 72.1
Fractions	%	mg/dl	Reference Range																				
HDL-TG	28.8	39.2																					
VLDL-TG	7.7	10.5																					
LDL-TG	63.5	86.5																					
CM-TG	4.4	3.2																					

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 デンシトメータ等で得られた血清（血漿）中の脂質の複数の波形図を定量的に比較できるようにする。

【解決手段】 電気泳動で得られた、例えばコレステロールとトリグリセライドの波形図を重ねて表示している。このように、2つの波形図を比較したり、重ねて表示するために、絶対濃度の1単位を波形の大きさの1単位に関連づけて正規化することにより解決している。このようにすると、脂質の型分類が容易に行うことができる。また、型分類も2つの波形図から定量的に自動的に行うことができる。

【選択図】 図 13

【書類名】 職権訂正データ
【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】 591203439

【住所又は居所】 埼玉県浦和市常盤9丁目21番19号

【氏名又は名称】 株式会社ヘレナ研究所

【代理人】 申請人

【識別番号】 100077481

【住所又は居所】 東京都港区赤坂5丁目1番31号 第6セイコービル3階

【氏名又は名称】 谷 義一

【選任した代理人】

【識別番号】 100088915

【住所又は居所】 東京都港区赤坂5-1-31 第6セイコービル3階 谷・阿部特許事務所

【氏名又は名称】 阿部 和夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100105371

【住所又は居所】 東京都港区赤坂5丁目1番31号 第6セイコービル3階 谷・阿部特許事務所

【氏名又は名称】 加古 進

【選任した代理人】

【識別番号】 100106998

【住所又は居所】 東京都港区赤坂5丁目1番31号 第6セイコービル3階 谷・阿部特許事務所

【氏名又は名称】 橋本 傳一

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [591203439]

1. 変更年月日 1991年 9月13日

[変更理由] 新規登録

住 所 埼玉県浦和市常盤9丁目21番19号

氏 名 株式会社ヘレナ研究所